

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	心筋に対する累積毒性が増強される。
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射	心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	
抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

○全身投与例（動脈内投与を含む）

調査症例数4,818例中、副作用発現症例は2,732例（56.7%）であり、副作用発現件数は延べ9,002件であった。その主なものは、悪心・嘔吐1,767件（36.7%）、白血球減少1,621件（33.6%）、食欲不振1,182件（24.5%）、脱毛1,167件（24.2%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○膀胱腔内注入例

調査症例数1,142例中、副作用発現症例は228例（20.0%）であり、副作用発現件数は延べ466件であった。その主なものは、頻尿183件（16.0%）、排尿痛175件（15.3%）等の局所刺激症状であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

(1)重大な副作用

- 1)心筋障害（0.12%）：心筋障害、更にうっ血性心不全等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。
- 2)骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。
- 3)ショック（頻度不明）：ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)萎縮膀胱（頻度不明）：膀胱腔内注入によって萎縮膀胱があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
心 臓		心電図異常、不整脈、頻脈	胸痛	
過 敏 症		発疹	紅斑、発赤	
肝 臓	肝機能異常（AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等）			
腎 臓		腎機能異常（BUN上昇等）		
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、腹痛	食道炎、胃炎	
皮 膚	高度の脱毛		色素沈着	
精 神 神 経 系	倦怠感	しびれ、疼痛、頭痛	耳痛・耳鳴、不眠、意識障害、知覚異常（口内異常和感）	
泌 尿 器	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状 ^{注1)}	頻尿、血尿		
呼 吸 器				呼吸困難、気胸・血胸 ^{注2)}
そ の 他	発熱		悪寒、顔面浮腫、血圧低下	

注1：膀胱腔内注入療法による。

注2：類似化合物（塩酸トキソルピシン）の投与により肺転移を有する症例の治療中にあらわれたとの報告がある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では心毒性、骨髄抑制があらわれやすく、また本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（ラット）で胎児毒性が報告されており、またアントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤では、動物実験で確奇形性が報告されている。]

(2)授乳婦

授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 適用上の注意

(1)投与経路

- 1)本剤は用法・用量にしたがって使用し、皮下、筋肉内投与はしないこと。
- 2)腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与はしないこと。

(2)調製時

- 1)本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解して投与すること。また、配合変化を起こす可能性があるため他の薬剤との混注を避けること。
- 2)溶解後速やかに使用すること。

(3)静脈内投与時

- 1)静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、同一部位への反復投与により、血管の硬化を起こすことがある。
- 2)静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用する等、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

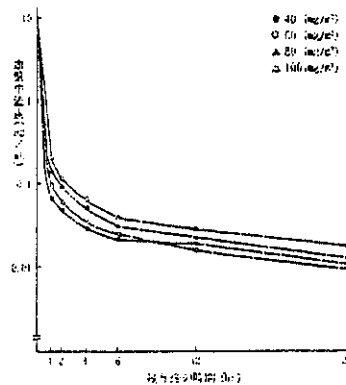
8. その他の注意

- 1)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- 2)ラットの新生児に皮下投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。
- 3)本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- 4)細菌等に対する突然変異誘起性が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

癌患者に40～100 mg/m²を静注したとき、得られた血漿中濃度（HPLC法による）は下図のとおりである。



2. 代謝^{2,3)}

尿中及び血中における本剤の代謝物は、還元代謝物（エピルビシノール）の他にグルクロン酸抱合体が認められる。

3. 排泄²⁾

48時間までの尿中排泄率は投与量の10.7%である。

【臨床成績】⁴⁻¹¹⁾

一般臨床試験及び乳癌を対象とした比較臨床試験で得られた、主な腫瘍別奏効率（CR+PR）は、急性白血病23.5%（8/34）、悪性リンパ腫64.3%（27/42）、乳癌38.6%（27/70）、卵巣癌20.0%（7/35）、胃癌15.3%（11/72）、肝癌（動注）15.1%（8/53）、尿路上皮癌18.8%（6/32）、表在性膀胱癌（膀胱注）58.4%（52/89）であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{14,17)}

移植癌に対して広い抗癌スペクトルを有し、Leukemia L1210、Leukemia P388、B-16 melanoma、Colon 38、C3H乳癌、Hepatoma AH-13、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。

2. 作用機序^{18,19)}

腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することにより、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって、抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

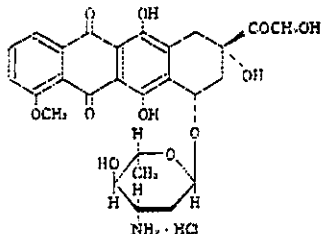
一般名：塩酸エピルビシン（epirubicin hydrochloride）

化学名：(8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-arabinohexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenequinone hydrochloride

分子式：C₂₇H₃₅NO₁₁・HCl

分子量：579.99

構造式：



性状：微帯黄赤色～帯褐赤色の粉末で、吸湿性である。

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、エーテル又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本剤には、21G又はそれより細い針を使用して下さい。太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。また、同一ヶ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。

【包装】

ファルモルビシン注：10mg（力価）×5バイアル

【主要文献】

- 1) 大野忠嗣ほか. 癌と治療 1986; 13: 1881-6.
- 2) H Weenen, et al. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20: 919-26.
- 3) J Robert, et al. Cancer Treat Rep 1985; 69: 633-40.
- 4) 三比和美ほか. 癌と治療 1986; 13: 2594-9.
- 5) 正岡 徹ほか. 癌と治療 1986; 13: 2606-11.
- 6) 富永 健ほか. 癌と治療 1986; 13: 2187-92.
- 7) 塚本直樹ほか. 産と婦 1986; 53: 1611-5.
- 8) 坂田 優ほか. 癌と治療 1986; 13: 1987-92.
- 9) 木村福代二ほか. 癌と治療 1986; 13: 2440-5.
- 10) K Kolaric, et al. J Cancer Res Clin Oncol 1983; 148-52.
- 11) 永末直文ほか. 癌と治療 1986; 13: 2786-92.
- 12) 津島知晴ほか. 癌と治療 1984; 11: 2502-5.
- 13) 津島知晴ほか. 泌尿紀要 1985; 31: 2215-8.
- 14) 新島端夫ほか. 泌尿紀要 1986; 32: 1359-69.
- 15) 田口雄男ほか. 癌と治療 1986; 13: 3498-507.
- 16) 大滝義博ほか. 新薬と臨牀 1986; 35: 1077-91.
- 17) A Goldin, et al. Invest New Drugs 1985; 3: 3-21.
- 18) L Valentini, et al. Farmaco [Sci] 1985; 40: 377-90.
- 19) M Tanaka, et al. Gann 1983; 74: 829-36.

**【文献請求先】

ファルマシア株式会社 学術情報室
〒163-1448 東京都新宿区西新宿3-20-2
TEL. 03-5334-6806 FAX. 03-5334-6810
フリーダイヤル. 0120-417151

**2000年1月改訂(第3版、文献請求先変更に基づく改訂)
*1998年11月改訂

日本標準商品分類番号

874211

貯法: 冷所保存(高温保存では含量が低下することがある。)
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

抗悪性腫瘍剤

注射用シクロホスファミド

別名: 塩化塩基、塩基性塩基^{①)}

注射用 **エンドキサン**[®] ①

注射用 **エンドキサン**[®] 500mg ②

Endoxan[®]

	①	②
承認番号	15700AZY00654	14000AZY00518
薬価収載	1983年1月	1987年7月
販売開始	1982年8月	1985年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月

シオノギ製薬

【警告】

本剤とペントスタチンを併用しないこと。〔外圍においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている^{①)}。〕

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. ペントスタチンを投与中の患者〔「5. 相互作用」の項参照〕
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】*

販売名	注射用エンドキサン	注射用エンドキサン500mg
成分・含量 (1瓶中)	シクロホスファミド 106.9 mg (シクロホスファミド無水物 換算として 100 mg に相当)	シクロホスファミド 534.5 mg (シクロホスファミド無水物 換算として 500 mg に相当)
性状・剤形	白色の粉末である。水にやや 溶けやすい。(注射剤)	白色の粉末である。水にやや 溶けやすい。(注射剤)
pH	4.0 ~ 6.0 20 mg (無水物換算)/mL 水溶液	4.0 ~ 6.0 20 mg (無水物換算)/mL 水溶液
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 1 20 mg (無水物換算)/mL 水溶液	約 1 20 mg (無水物換算)/mL 水溶液

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、網膜肉腫)、肺癌、乳癌

急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、肺癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

【用法・用量】

1. 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回100 mgを速日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200 mgに増量する。

総量3000 ~ 8000 mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。

白血球数が減少してきた場合は、2 ~ 3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休業し、回復を待つ

て再び継続投与する。

間歇的には、通常成人300 ~ 500 mgを週1 ~ 2回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200 ~ 1000 mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000 ~ 2000 mgを局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

注射液の調製法

シクロホスファミド(無水物換算)100 mg(1瓶)に注射用水5 mLを加えて溶解する。

500 mg(1瓶)では注射用水25 mLを加えて溶解する。

参考: 本剤は塩化ナトリウムを含有している(100 mg1瓶中45 mg、500 mg1瓶中225 mg)ので、溶解に際しては注射用水を用いること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (6) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加をはかること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

注1) 注意: 医師等の処方せん・指示により使用すること

注射用エンドキサン（2）

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、本剤投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてベントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときと比べて死亡率の増加が認められた。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	ともに骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 5021 例中、主なものは、白血球減少 1903 例（37.90%）、悪心・嘔吐 1041 例（20.73%）、脱毛 1221 例（24.32%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 出血性膀胱炎、排尿障害（頻度不明）：出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- イレウス、胃腸出血（0.1～5%未満）：イレウス、胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎、肺線維症（0.1～5%未満）：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 心筋障害、心不全（0.1～5%未満）：心筋障害、心不全

があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎 臓	低ナトリウム血症、乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮 膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性 腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、創傷の治癒遅延、高血糖、クレアチンフォスフォキナーゼ値上昇	

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形性作用が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中に分泌されることが報告されている。]

7. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

8. 適用上の注意

- 調製方法：本剤は溶解後はできるだけ速やかに少なくとも3時間以内に使用すること。
- 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児には注意すること。
 - 神経走行部位を避けること。
 - 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

9. その他の注意

- 長期投与した患者に急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、膀胱腫瘍、悪性リンパ腫、腎盂・尿管腫瘍が発生したとの報告がある。また、ラットに腹腔内、静脈内投与した試験及びマウスに腹腔内、皮下投与した試験で各種の臓器に腫瘍が発生したとの報告がある。
- 本剤を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物 (4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド) の薬物動態パラメータを表 1 に示す¹⁾。(外国人によるデータ)

表 1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 ²⁾ (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
20	8	1.31 ± 0.73	4.66 ± 1.20

(測定法: 蛍光法) (mean ± S. D.)

※: 活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。

2. 分布 (外国人によるデータ)

分布容積³⁾: 0.763 ± 0.161 L/kg (mean ± S. D.)

3. 代謝 (外国人によるデータ)

- シクロホスファミドは主としてヒト肝ミクロゾーム中チトクローム P-450 2B6 により代謝を受ける⁴⁾。
- 代謝物⁵⁾: 4-ヒドロキシシクロホスファミド¹⁾, アルドホスファミド¹⁾, ホスファミドマスタード¹⁾, アクロレイン, 4-ケトシクロホスファミド, カルボキシホスファミド (↑: 活性代謝物)

4. 排泄 (外国人によるデータ)

- 各種の悪性腫瘍患者 26 例に, ¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8 ~ 80 mg/kg⁶⁾ を静脈内投与した場合, 尿中には投与量の約 62% が 2 日以内に, 約 68% が 4 日以内に排泄された。また, 糞便中には投与量の約 1.8% が 4 日以内に排泄され, 呼気中には投与量の約 0.9 ~ 1.4% が 4 日以内に排泄された⁷⁾。(※: 一部承認外の高用量を含む。)
- 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され⁸⁾, 活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%⁹⁾, 未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10% であった⁹⁾。

5. その他 (外国人によるデータ)

血清蛋白結合率¹⁰⁾: シクロホスファミド 12 ~ 24%

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例 (本剤の単独投与例) 4976 例の疾患別有効率は, 次のとおりであった。

疾患名	有効率 (%)	疾患名	有効率 (%)
多発性骨髄腫	43.9 (159/362)	慢性白血病	48.2 (92/191)
悪性リンパ腫	58.1 (616/1060)	咽頭癌	60.7 (17/28)
肺癌	28.3 (152/537)	腎癌	21.1 (57/270)
乳癌	36.2 (364/1005)	膵癌	23.8 (5/21)
急性白血病	35.1 (134/382)	肝癌	39.4 (13/33)
真性多血症	(2/3)	結腸癌	23.5 (31/132)
子宮癌	20.7 (63/304)	睾丸腫瘍	63.0 (17/27)
卵巣癌	46.4 (166/358)	絨毛性疾患	64.1 (25/39)
神経腫瘍	50.0 (42/84)	横紋筋肉腫	64.7 (22/34)
骨腫瘍	45.9 (28/61)	悪性黒色腫	24.4 (11/45)

(有効例数/有効性評価対象例数)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (in vivo)

マウスの Ehrlich 癌, Bashford 癌, ラットの吉田肉腫, Walker 癌, Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し, マウス L 1210 白血病, ラット腹水肝癌 AH 13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている¹¹⁾。

(2) 細胞学的効果 (in vitro)

ラット吉田肉腫の試験において, 短時間内に分裂像の減少, 異常分裂像がみられ, 細胞の膨化, 核の崩壊, 細胞質の融

解を認めた¹¹⁾。

2. 作用機序

シクロホスファミドは, 生体内で活性化された後, 悪性腫瘍細胞の核酸代謝を阻害することにより, 作用を発揮するといわれている。

- マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 75 mg/kg を腹腔内投与し, 腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ, DNA 及び RNA の合成をともに抑制したが DNA の方をより著明に抑制した¹²⁾。
- マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 30, 60, 120 mg/kg を腹腔内に投与した場合, いずれの投与量においても, 腫瘍細胞分裂周期の G₂ 期 (分裂前期) に作用し, M 期 (分裂期) への移行を遅らせ, その結果として細胞の増殖を抑制した。なお, 120 mg/kg 投与群においては S 期 (DNA 合成期) にも作用した¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

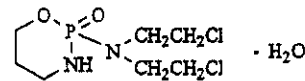
一般的名称: シクロホスファミド (JAN) [日局]
cyclophosphamide

化学名: 2-bis (2-chloroethyl)aminoperhydro-1, 3, 2-oxazaphosphorine 2-oxide monohydrate

分子式: C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O

分子量: 279.10

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で, においはない。水酢酸に極めて溶けやすく, エタノール, 無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく, 水又はエーテルにやや溶けやすい。

融点: 45 ~ 53°C

分配係数: 4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

100 mg 注射剤: 10 瓶

500 mg 注射剤: 1 瓶

【主要文献及び文献請求先】¹⁾

(文献請求番号)

- Gryn, J. et al.: Bone Marrow Transplantation, 12, 217 (1993) 199302440
- 永岡隆晴ほか: 基礎と臨床, 16(2), 517 (1982) 198200663
- Trasler, J. M. et al.: Nature, 316, 144 (1985) 198503489
- Wagner, T. et al.: J. Cancer Res. Clinic. Oncol., 100, 95 (1981) 198101631
- Wagner, T. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 34(1), Nr. 3, 313 (1984) 198402886
- Thomas, K. et al.: Cancer Res., 53, 5629 (1993) 199302712
- 藤田 浩: 抗癌剤の薬理動態, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪 (1986)
- Bagley, C. M. et al.: Cancer Res., 33, 226 (1973) 197300522
- Wagner, T. et al.: Contr. Oncol., 26, 69 (1987) 198702357
- Sugiura, K. et al.: Cancer Res., 21, 1412 (1961) 196100101
- 山口健二ほか: 基礎と臨床, 16(6), 2997 (1982) 198200661
- 桜井欽夫ほか: 最新医学, 16(6), 1729 (1961) 196100102
- Venditti, J. M. et al.: Cancer Res., 19, 986 (1959) 195900062
- 海老名敏明ほか: 日本臨牀, 19(10), 1990 (1961) 196100005
- Liss, E. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 493 (1965) 196500117
- Palme, G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 497 (1965) 196500116

塩野義製薬株式会社 製品情報部 エンドキサン係
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

®：アスタ・メディカ社登録商標

ドイツ アスタ・メディカ社提携
輸入発売元
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

EXJ 30 DA

(4)



※2001年5月改訂（第6版、効能追加等に伴う改訂）
 ※2001年1月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
 87424

貯 法：遮光・室温保存
 使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）
 【取扱い上の注意】の項参照

抗悪性腫瘍剤

タキソール[®]注

TAXOL[®] INJECTION

(パクリタキセル注射液)

毒薬、指定医薬品、要指示医薬品
 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

	5ml.	16.7ml.
承認番号	20900ANM00170000	
薬価収載	1997年12月	1999年11月
販売開始	1997年10月	2000年4月
国際誕生	1992年12月	
効能追加	2001年5月	

※【警 告】

本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと（【用法及び用量】の項参照）。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと（重大な副作用の項参照）。

投与に際しては緊急時に十分に措置できる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ熟達した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して患者の選択に十分注意すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を細読のこと。

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な骨髄抑制のある患者【骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。】
- 感染症を合併している患者【骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。】
- 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（【使用上の注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

タキソール注は1バイアル（5、16.7mL）中に下記の成分を含有する。

成 分		1バイアル中の分量	
		5 mL	16.7mL
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油 (商品名：クレモホル [®] EL)	2.5mL	8.35mL
	無水エタノール	適量	適量

2. 製剤の性状

タキソール注は、無色～微黄色澄明の粘稠性の油液である。

※【効能又は効果】

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

※【用法及び用量】

- 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。
- 本剤投与時、500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注する。なお、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いた

インラインフィルターを通して投与すること。また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。

- 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。前投薬としては本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前の1回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20mg）を静脈内投与、本剤投与約30分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠（塩酸ジフェンヒドラミンとして50mg）を経口投与、本剤投与約30分前に塩酸ラニチジン注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与すること。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

本剤の投与にあたっては、白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

（減量の目安）

減量段階	投与量
通常投与量	210mg/m ²
1段階減量	180mg/m ²
2段階減量	150mg/m ²
3段階減量	135mg/m ²

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 骨髄抑制のある患者【骨髄抑制を増悪させるおそれがある。】
- 肝障害のある患者【代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。】
- 腎障害のある患者【腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。】
- 高齢者（【使用上の注意】「5. 高齢者への投与」の項参照）
- アルコールに過敏な患者【本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。】
- 間質性肺炎又は肺線維症のある患者【症状を増悪させるおそれがある。】

2. 重要な基本的注意

- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。白血球及び好中球減少の最低値

- までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間（中央値）で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- ※(2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6～10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3～5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（用法・用量に関連する使用上の注意）の項参照。
- (7) 感染症（敗血症）、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

※3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1)胸部への放射線照射を併用した場合、重篤な食道炎又は肺炎が出現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン	(1)併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルビシン	(1)併用時、本剤をドキシソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルビシンの後に投与すること。 (2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルビシンの前に投与した場合、ドキシソルビシンのクリアランスが低下し、ドキシソルビシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の減少により、ドキシソルビシン及びその代謝物であるドキシソルビシノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、ステロイド系ホルモン類（エチニルエストラジオール等）、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、テルフェナジン、シクロスポリン、ペラバミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

※4. 副作用

※※副作用の概要（承認時までの集計）

第1相試験の安全性解析症例1,583例について、発現した副作用（国内）並びに有害事象（外国）を国内と外国に分けて記載する。

第2相試験の安全性解析症例1,583例の内訳

	3時間点滴	24時間点滴	計	備考
日本	382例	95例	477例	副作用（本剤との因果関係あり、あるらしい、不明の項目）
外国	651例	455例	1,106例	有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した項目のうち、発現率が5%以上の項目及び5%未満でグレード3以上が発現した項目）

*:承認外用法・用量

※※(国内臨床試験成績)

日本国内の第1相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が5例（脳出血1例、循環不全1例、腎不全・心不全1例、DIC症候群による腎不全1例、DIC症候群1例）に認められた。本剤投与による安全性評価症例477例中、主な副作用は末梢神経障害（65.1%）、関節痛（40.3%）、筋肉痛（36.3%）及び悪心・嘔吐（36.9%）、下痢（34.0%）、口内炎（12.4%）等の消化器症状であり、その他脱毛（83.6%）、発熱（42.3%）等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少（91.8%）、好中球減少（94.5%）、ヘモグロビン減少（76.1%）、血小板減少（11.1%）等の骨髄抑制が主であり、AST（GOT）（35.6%）、ALT（GPT）（40.7%）の上昇等の肝機能検査値異常、BUN上昇（9.9%）等の腎機能検査値異常が認められた。なお、白血球減少及び好中球減少の最低値、回復までの期間について、3時間点滴本剤単剤での成績に基づき以下に示す。

コース数*	白血球減少		
	最低値 (mm ³) 中央値 (範囲)	最低値に至る までの日数(日) 中央値 (範囲)	4,000/mm ³ 以上に回復 するまでの日数(日)** 中央値 (範囲)
1,035	2,320 (200-3,950)	11 (1-35)	7 (1-91)
コース数*	好中球減少		
	最低値 (mm ³) 中央値 (範囲)	最低値に至る までの日数(日) 中央値 (範囲)	2,000/mm ³ 以上に回復 するまでの日数(日)** 中央値 (範囲)
1,048	649 (1-1,997)	13 (2-46)	7 (1-72)

* Grade 0のコースを除いたコース数

**未回復のコースを除いて集計 (白血球減少: 989コース, 好中球減少: 962コース)

(海外臨床試験成績)

外国の第II相試験においては、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が9例 (敗血症7例, 低血圧1例, 肺炎/肺・腎機能不全1例) に認められた。本剤投与による安全性評価症例1,106例中, 主な副作用は筋肉痛・関節痛 (61.4%), 末梢神経障害 (59.2%) 及び悪心・嘔吐 (50.8%), 腹痛 (39.8%), 下痢 (35.7%) 等の消化器症状であり, その他脱毛 (88.7%), 無力症 (64.0%), 発熱 (33.5%) 等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少 (90.3%), 好中球減少 (88.7%), ヘモグロビン減少 (72.3%), 血小板減少 (15.6%) 等の骨髓抑制が主であり, AST (GOT) (29.7%), ALT (GPT) (37.6%) の上昇等の肝機能検査値異常, BUN上昇 (32.2%) 等の腎機能検査値異常が認められた。

(1) 重大な副作用

※1) ショック: ショック (0.1%未満) を起こすことがあるので観察を十分に行い, 呼吸困難, 胸痛, 低血圧, 頻脈, 徐脈, 潮紅, 血管浮腫, 発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

※※2) 白血球減少等の骨髓抑制: 白血球減少 (90.8%), 好中球減少 (90.5%), 貧血 [ヘモグロビン減少 (73.5%), ヘマトクリット値減少 (21.6%)], 赤血球減少 (20.5%) 等], 血小板減少 (14.2%), 汎血球減少等があらわれることがあるので, 末梢血液の観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬等適切な処置を行うこと。また, 骨髓抑制の持続により, 感染症 [尿路感染 (6.1%), 上気道感染 (12.3%), 敗血症 (2.1%), 帯状疱疹 (2.8%), 肺炎 (1.3%) 等] の併発が報告されている。なお, 国内の3時間点滴静注による第II相試験 (本剤単独) においてグレード3以上の白血球減少, 好中球減少の発現率はそれぞれ43.4% (152/350), 76.2% (266/349) であった。

※※3) 末梢神経障害, 麻痺: しびれ等の末梢神経障害 (61.2%), 麻痺 (0.4%), 片麻痺 (0.1%未満), 不全麻痺があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には, 減量, 休薬等適切な処置を行うこと。

※※4) 心筋梗塞, うっ血性心不全, 肺塞栓, 血栓性静脈炎, 脳卒中, 肺水腫: 心筋梗塞, うっ血性心不全, 肺塞栓 (0.3%), 血栓性静脈炎 (1.1%), 脳卒中 (0.1%未満), 肺水腫 (0.1%未満) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止すること。

※※5) 難聴, 耳鳴: 難聴 (0.4%), 耳鳴 (0.8%) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止すること。

6) 間質性肺炎, 肺線維症: 間質性肺炎, 肺線維症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

※7) 腸管穿孔, 消化管出血, 消化管潰瘍: 腸管穿孔 (0.1%), 消化管出血, 消化管潰瘍があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※8) 重篤な腸炎: 出血性大腸炎, 偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

※9) 肝機能障害, 黄疸: 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止すること。

10) 肺炎: 肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 急性腎不全: 急性腎不全 (0.3%) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, BUN, 血清クレアチニン, クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※12) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副作用

種類・頻度	20%以上(4%) 又は頻度不明	5%~20%未満	5%未満
過敏症*	発疹 (20.0%)		発赤
循環器	低血圧 (20.1%)		徐脈, 頻脈, 期外収縮, 高血圧, 心電図異常, 不整脈, 心房細動, 心室細動, 心悸亢進, 心肥大
消化器	悪心・嘔吐 (16.6%) 下痢 (29.2%) 口内炎 (23.6%)	食欲不振 便秘 消化不良	腸管閉塞, 腹痛放屁, 虚脱疼痛, 胃炎, 嚥下障害, 血腫障害, 筋肉炎, 腸管麻痺, 腹部膨満感, 舌苔, 歯肉痛
肝臓	LDH上昇 (43.9%) ALT(GPT)上昇 (39.5%) ALP上昇 (33.6%) AST(GOT)上昇 (31.6%)	ビリルビン上昇	
腎臓	BUN上昇 (20.7%)	電解質異常 クレアチニン上昇 蛋白尿	
皮膚	脱毛 (87.4%) 斑状丘疹性 皮膚疹 爪変色 爪の障害	掻痒	皮膚疾患, 皮膚潰瘍, 表皮剝離, 蕁麻疹
精神神経系		めまい 不眠	不安, うつ病, 傾眠, 思考異常, 振戦, 失神, 激越, 神経学的疾患, 痺痺, 健忘症, 緊張低下, 運動失調, 痙攣, 言語障害, 意識障害, 緊張亢進, 精神症状, 嗜妄, 眼振, 不随意運動, 嘔吐
感覚	暗点		味覚倒錯, 視力異常, 味覚喪失, 眼痛, 耳痛, 耳異常感
呼吸器		呼吸困難	
全身症状	無力症 (44.8%) 腹痛 (28.6%)	頭痛 浮腫 疼痛 倦怠感	腹部腫脹, インフルエンザ様症候群, さむけ, 体重増加
筋骨格	筋肉痛・関節痛 (55.6%)	骨痛 背部痛	頸部痛 腰痛
その他	発熱 (36.1%) 潮紅 (26.4%) 眩暈	咳増加 胸痛 出血 注射部反応 末梢性浮腫	骨盤痛, 発汗, 排尿困難, 血尿, 眼疾患, 口内炎, 不正出血, 結膜炎, 無月経, 吃逆, 尿失禁, 注射部痛, 尿閉, 副作用感, 低血糖, 高血糖

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く腎臓抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発生した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

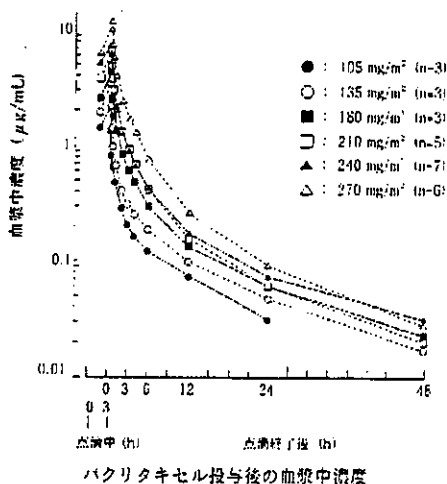
9. その他の注意

放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発生した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤105～270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は2相性の消失を示し、半減期は9.9～16.0時間であった。AUC及びC₀₋₂₄は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びC₀₋₂₄は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。



2. 分布²⁾

ラットに¹⁴C標識体を単回静注した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し、特に、肝臓、消化管、胸腺、腎臓、唾液腺、脾臓、肺、脾臓で高値を示した。投与後120時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが、この時点での放射能の体内残存率は1%未満であった。ヒト血漿を用いて*in vitro*で蛋白結合率を測定した結果、0.1～50μg/mLの濃度範囲で88.4～90.6%であった。

3. 代謝³⁾

動物（ラット、イヌ）において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ

排泄された。代謝反応としては水酸化、脱アセチル化、エビ化、加水分解が確認又は推定されたが、未変化体及び代謝物の総量は検出されなかった。ヒトにおける主要代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8、CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

4. 排泄⁴⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤105～270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6～12%であった。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。

※【臨床成績】

日本国内における本剤単独3時間点滴静注による臨床第II相試験は、卵巣癌患者66例、非小細胞肺癌患者122例、乳癌患者65例、胃癌患者107例を対象として実施された。また、外国での検討として本剤単独3時間点滴静注について卵巣癌患者195例、乳癌患者471例を対象として実施された。

1. 国内臨床試験成績^{1)～3)}

日本国内における本剤単独3時間点滴静脈内投与による第II相試験において適格例に対する奏効率は、卵巣癌26.6% (17/64)、非小細胞肺癌35.0% (42/120)、乳癌33.9% (21/62)、胃癌23.4% (25/107)であった。

2. 海外臨床試験成績^{4)～6)}

海外における本剤単独3時間点滴静脈内投与（用量175mg/m²又は135mg/m²）による第II相試験において全症例に対する奏効率は、卵巣癌14.9% (29/195)、乳癌24.6% (116/471)であった。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。

【薬効薬理】

※※1. 抗腫瘍作用^{1)～3)}

マウス可移植性ヒト卵巣癌 (A2780)、非小細胞肺癌 (LX-1, L2987, H2981)、乳癌 (MCF-7, MX-1)、胃癌 (MKN-1, MKN-45, MKN-74, Si-4) に対し、腫瘍増殖効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

*in vitro*の試験で、シスプラチン (CDDP) 感受性ヒト卵巣癌培養細胞KF1とそのCDDP耐性株KF1bに対し、腫瘍増殖抑制効果が認められている。また、CDDP耐性株 (A2780卵巣癌) での検討において、バクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

2. 作用機序^{4)～6)}

微小管重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

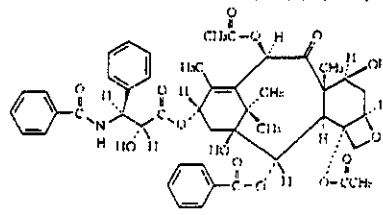
また、バクリタキセル処理培養細胞 (HeLa細胞) を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、バクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バクリタキセル (paclitaxel)

化学名：(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

化学構造式：



分子式：C₄₄H₅₆N₂O₁₄

分子量：853.92

融点：220～223℃

性状：バクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、エーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

【承認条件】

1. 卵巣癌に対する本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、適切な対照群との比較臨床試験又は他の適切な計画に基づいた臨床試験を行い、その結果を報告すること。
2. 非小細胞肺癌及び乳癌に対する国内における本剤の併用法時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な対照群との比較臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

タキソール注：5 mL (バクリタキセル30mg含有) 1バイアル
16.7 mL (バクリタキセル100mg含有) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203 (1995)
- 2) 尚瀬 英志 他: 基礎と臨床, 28(3), 695 (1994)
- 3) 中名生 宏 他: 基礎と臨床, 28(3), 707 (1994)
- 4) J.W. Harris, et al.: Cancer Research, 54, 5543 (1994)
- 5) D.S. Sonnichsen, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 566 (1995)
- 6) R.C. Gaver, et al.: 社内資料 (1994)
- 7) R. Mayol, et al.: 社内資料 (1994)
- 8) R.C. Gaver, et al.: 社内資料 (1993)
- 9) 野田 起一郎 他: 癌と化学療法, 23(3), 317 (1996)
- 10) 古瀬 清行 他: 新薬と臨床, 46(5), 487 (1997)
- 11) I. Sekine, et al.: Clin. Cancer Res., 2, 941 (1996)
- 12) 伊藤 良則 他: 新薬と臨床, 46(5), 476 (1997)
- ※※13) 出口 鉄男: 社内資料 (1999)
- ※※14) 大津 教: 社内資料 (2000)
- ※※15) 坂田 優: 社内資料 (2000)
- 16) E. Eisenhauer, et al.: 社内資料 (1992)
- 17) D.M. Namer, et al.: 社内資料 (1994)
- 18) W.C. Rose: Anticancer Drugs, 3, 311 (1992)
- 19) T. Yamori, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 88, 1205 (1997)
- 20) T. Kubota, et al.: J. Surg. Oncol., 64, 115 (1997)
- 21) 吉崎 陽 他: 日本癌治療学会誌, 30(5), 730 (1995)
- 22) 吉崎 陽 他: 産婦人科治療, 69(2), 234 (1994)
- 23) C.R. Fairchild: 社内資料 (1992)
- 24) C.R. Fairchild: 社内資料 (1995)
- ※※25) 矢守 隆夫 他: 社内資料 (2000)
- 26) P.B. Schiff, et al.: Biochemistry, 20(11), 3247 (1981)
- 27) L. Wilson, et al.: Biochemistry, 24(19), 5254 (1985)
- 28) N. Kumar: J. Biol. Chem., 256(20), 10435 (1981)
- 29) J. Parness, et al.: J. Cell Biol., 91, 479 (1981)
- 30) P.B. Schiff, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561 (1980)

文献請求先

ブリストル製薬株式会社 学術情報室
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 03-5323-8355

®: 登録商標

輸入販売元



ブリストル製薬株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

抗HER2[®]ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

ハーセプチン[®] 注射用150

Herceptin[®]

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	Z1300AMY00128000
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年6月

規制区分：指定医薬品

要指示医薬品^{※2)}

貯法：2～8℃に保存すること

使用期限：18ヶ月（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

本剤は、ウシの脾臓由来成分を含む生産培地を用いて製造されたものです。ウシ成分を製造工程に使用しており、伝達性海綿状脳症（TSE）の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与するようお願いいたします（「重要な基本的注意」の項参照）。



【警告】

- 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（心駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと（【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）。
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - 胸部へ放射線を照射中の患者
 - 心不全症状のある患者
 - 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
 - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、重度の肺障害等の副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、成人呼吸窮迫症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重症化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）。
- 上記1、2の副作用が報告されているので、本剤は緊急時に十分な対応が可能な施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、使用上の注意等を遵守の上、投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者（【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ハーセプチン注射用150	
有効成分	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	
含有量（1バイアル中）	150mg	
添加物	L-ヒスチジン	2.16mg
	L-塩酸ヒスチジン	3.36mg
	トレハロース	136.2mg
	ポリソルベート20	0.6mg
性状	白色～微黄色の塊	
剤形	注射剤（バイアル）	
溶解液	日局注射用水 7.2mL	
希釈液	日局生理食塩液 250mL	
日局注射用水 7 mLに溶解後の性状は下記のとおり		
pH : 5.8～6.4		
浸透圧 : 55～70mOsm/kg		
容 状 : 透明又はわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。		

【効能・効果】

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

【用法・用量】

- 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg（体重）を、2回目以降は2 mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
- 本剤の投与時には、添付の日局注射用水7.2mLにより溶解してトラスツズマブ21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

《体重あたりの換算式》

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 (\text{mg/kg})}{21 (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 (\text{mg/kg})}{21 (\text{mg/mL})}$$

（添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。）

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 胸部へ放射線を照射中の患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕

- (3) 心不全症状のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。または心不全等の心障害があらわれやすい。〕
- (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
- (6) 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者〔重度のInfusion reactionがあらわれやすい(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。〕
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること(「原則禁忌」、「慎重投与」、「副作用」の項参照)。
- (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状：発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うこと(重度のInfusion reactionについては、「副作用」の項参照)。
- (3) 本剤の重篤な副作用の発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確立されていない。
- (4) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性が確立していない。
- (5) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)をヒトに伝播したとの報告はない。また、本剤の製造工程において使用されるウシ脾臓含有培地成分は、米国農務省による検疫済米国産ウシを用いて、ろ過処理により製造されている。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

3. 副作用

国内の承認時迄の調査18例において、副作用は14例(77.8%)に認められた。主な副作用は、発熱8例(44.4%)、嘔吐3例(16.7%)、悪寒3例(16.7%)、倦怠感3例(16.7%)等であった。国外の臨床試験1,298例において認められた主な副作用は、発熱359例(27.7%)、悪寒359例(27.7%)、無力症257例(19.8%)、嘔気252例(19.4%)、疼痛165例(12.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 心障害(頻度不明)：心不全(症候：呼吸困難、起座呼吸、咳増加等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心筋症、徐脈、心膜炎、心嚢液貯留、肺浮腫、心原性ショック等が報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。

ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 重度のInfusion reaction(頻度不明)：アナフィラキシー様症状、重度の肺障害等の副作用(呼吸不全、呼吸困難、低血圧、喘息、喘鳴、気管支痙攣、血管浮腫、肺炎、非心原性肺浮腫、胸水、頻脈、低酸素症、成人呼吸窮迫症候群等)があらわれることがある。このような症状は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者においてあらわれやすい。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、このような患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

- 3) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 腎糸球体症(頻度不明)：腎糸球体症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 敗血症(頻度不明)：敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。(国内外の臨床試験1,316例の集計結果)

(頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2~10%未満	2%未満
精神神経系	無力症、頭痛、運動失調 [※] 、不全麻痺 [※]	異常感覚、めまい、不眠	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパシー、思考異常
消化器	嘔気、嘔吐	下痢、腹痛、食欲不振、便秘、消化不良	—
循環器	—	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、頻脈	低血圧、動悸
呼吸器	—	呼吸困難、鼻炎、咳増加、鼻出血	喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、胸水
血液	プロトロンビン減少 [※]	—	—
皮膚	皮膚炎 [※]	発疹、痒痒感、脱毛、爪疾患	発汗、痙攣、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮膚疹
腎臓	—	—	腎機能異常
その他	疼痛、疲労 [※]	胸痛、背部痛、筋肉痛、末梢性浮腫、関節痛、骨痛	感染症、倦怠感、浮腫、頸部痛、難聴、尿路感染症

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) 調製時には、添付の日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 2) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]
 - 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- (2) 投与時
 - 1) 他剤との混注をしないこと。
 - 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告(921例中1例)があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血痛、骨髓異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

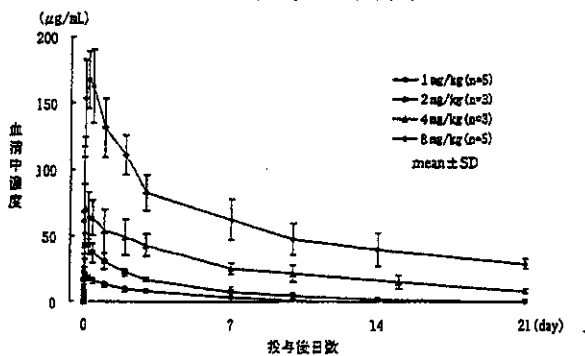
(日本人における成績)

1. 血中濃度

単回投与時⁹⁾

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg^mを90分間点滴静注したときの血中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血中からの消失は緩やかで、半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1 mg/kg^mでは2.4日、8 mg/kg^mでは5.5日であった。Cmaxは用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス(CL)は投与量の増加に伴って低下した。分布容積(Vd)では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。

図 単回投与後の血中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	症例数	Cmax (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	Vd (mL/kg)
1 ^m	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8 ^m	5	177±19	1,261±390	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

※承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである

反復投与時⁹⁾

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg^mを90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低および最高血中濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の最低および最高血中濃度

投与量 (mg/kg)	症例数	Cmin (µg/mL)	Cmax (µg/mL)
1 ^m	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14, 24.7	60.1, 64.4
4	2	74.9, 116	134, 220
8 ^m	4	200±20.6	327±41.6

1, 8mg/kg: mean±SD

※承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである

2. 分布・排泄¹⁰⁾

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg^mを90分間点滴静注したときの分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。また血中クリアランスは投与量の増加に伴い低下し、体内動態は非線形性を示した。投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった。

※承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである

(外国人における成績(参考))⁹⁾

HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原(腫瘍から遊離したHER2細胞外領域)ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最小血中濃度は、低値を示す傾向が認められた。

(参考)動物実験の結果

1. 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、¹²⁵I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血中濃度とはほぼ同様の濃度で漸減した。⁹⁾血中放射能のほとんどはトラスツズマブであった。⁹⁾

妊娠サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(1、5、25mg/kg/回)したとき、胎児への移行が認められた。⁷⁾

2. 排泄

マウス(ICR系)に¹²⁵I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった。⁹⁾しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった。⁹⁾

サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(25mg/kg/回)したとき、わずかに乳汁中への移行が認められた。⁹⁾

【臨床成績】

国内第1相臨床試験における評価対象症例18例の成績概要は以下のとおりであった。¹⁰⁾

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1 mg/kg [※]	—	—	—	1	4	1	6
2 mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4 mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8 mg/kg [※]	1	—	2	1	1	1	6
計	2(11.1)	3	2	9	2	18	

NE : Not Evaluate 症例数(%)

※承認された用量は初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg である

上記18例における本剤の投与期間は1～10週(中央値:10週)であった。また、高齢者(65歳以上)への投与は行われなかった。

(外国人における成績)

国外における臨床試験成績概要は以下のとおりであった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

試験相	投与方法	症例数	抗腫瘍効果
第Ⅱ相	単独投与 ¹¹⁾	43	5(11.6)
	シスプラチン併用 ¹²⁾	37	9(24.3)
第Ⅲ相	アントラサイクリン+シクロホスファミド併用 パクリタキセル併用 ¹³⁾	143	80(55.9)
	単独投与 ¹⁴⁾	92	38(41.3)
その他の臨床試験	用量別単独投与 ¹⁵⁾		
	初回 4 mg/kg、維持量 2 mg/kg	33	7(21.2)
	初回 8 mg/kg [※] 、維持量 4 mg/kg [※]	29	8(27.5)
	既存の癌治療 ¹⁶⁾ 併用 ¹⁶⁾	155	22(14.2)
	標準的癌化学療法併用 ¹⁷⁾	154	5(3.2)

症例数(%)

注3)放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法

※承認された用量は初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg である

第Ⅲ相試験において、本剤の投与期間は、化学療法併用群で1～131週(中央値:36週)、本剤単独投与群で1～181週(中央値:17週)であった。対象症例のうち、高齢者(65歳以上)は化学療法併用群で35例、本剤単独投与群で30例であった。病勢進行までの期間について本剤+化学療法併用群と化学療法単独群とを比較すると、中央値は、アントラサイクリン+シクロホスファミド併用群9.08ヶ月、パクリタキセル併用群6.87ヶ月であり、それぞれ化学療法単独の場合の6.48ヶ月、2.89ヶ月に比べ延長が認められた。さらにHER2過剰発現の程度別に病勢進行までの期間を比較すると、パクリタキセルとの併用において3+群7.1ヶ月、2+群5.3ヶ月、本剤単独投与において3+群3.3ヶ月、2+群1.9ヶ月と、いずれも3+群の方が2+群に比べ延長が認められた。

【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子HER2の遺伝子産物であるHER2蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約185kDaの膜貫通型蛋白質である¹⁸⁾。ヒト乳癌細胞において、HER2の高発現が認められているものもある¹⁹⁾。HER2遺伝子を導入しHER2蛋白が高発現したヒト乳癌細胞MCF7では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている²⁰⁾。

1. 抗腫瘍効果^{20,21)}

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MCF7-HER2、BT-474(細胞当たりのHER2レセプター数=1.0×10⁴))及び卵巣癌(CAOV3-HER2)*に対し抗腫瘍効果が認められた。

MCF-7-HER2、CAOV3-HER2に対しては、総投与量3～100mg/kg(3回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg(8～10回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1 mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された。

※承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌である

2. 作用機序^{18,22)}

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、Na²⁴CrO₄で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞:標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツマブを添加し、4時間培養した(37℃、5%CO₂)。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳癌上皮細胞184A1株(HER2発現レベル²³⁾=0.3)

ヒト乳癌細胞MCF7株(HER2発現レベル=1.2)

ヒト大腸癌細胞COLO201株*(HER2発現レベル=8.3)

ヒト胃癌細胞MKN7株*(HER2発現レベル=16.7)

ヒト乳癌細胞SK-BR-3株(HER2発現レベル=33.0)

注4)ヒト乳癌上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞:標的細胞比率においても、細胞障害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ(作用細胞:標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の時、それぞれR²=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞障害活性を発揮することが示された。

また、ヒト乳癌細胞SK-BR-3(HER2高レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=9.0×10⁴))及びMCF7(HER2低レベル発現株細胞(細胞当たりのHER2レセプター数=2.2×10⁴))細胞を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した。この結果より、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる。

ただし、HER2低発現の腫瘍株(MCF7)では、*in vitro*の試験において、トラスツマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用(トラスツマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた)は認められなかった。

※承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌である

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:トラスツマブ(遺伝子組換え)

(trastuzumab (genetical recombination))

構造式:アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

分子式:軽鎖(C₁₁₂H₁₈₈N₂₇O₃₅S₆)

重鎖(C₂₁₂H₃₄₈N₅₄O₇₁S₁₄)

分子量:148,000

【取扱い上の注意】

投与時に、患者の体温低下を避けるために、本剤及び添付の溶解液、希釈液は冷蔵庫より取り出し、数分間室温に放置したのち使用すること。

【承認条件】

本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

ハーセプチン注射用150:1バイアル
日局注射用水1アンブレ(7.2mL) 及び
日局生理食塩液1ボトル(250mL) 添付



【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1～17) 社内資料
18) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985 [HER0277]
19) Lewis, G. D., et al. : Cancer Immunol. Immunother.
37 : 255, 1993 [HER0038]
20) Pietras, R. J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998 [HER0054]
21) Baselga, J., et al. : Cancer Res. 58 : 2825, 1998 [HER0030]
22～23) 社内資料

【文献請求先】

日本ロシュ株式会社 医薬品情報センター
〒105-8532 東京都港区芝2-6-1
TEL 0120-642-644
FAX 0120-642-645

〔下記にて最新添付文書を入手できます。〕

1. 日本ロシュFAX情報BOX
TEL 0120-642-643
最新添付文書BOX番号 881471
2. インターネットホームページ
<http://www.nipponroche.co.jp/phmenu.html>
「製品学術情報」内の当該製品欄をご参照下さい(登録制)。

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量(mL)の目安

体重(kg)	初回(mL)	2回目以降(mL)
35	6.7	3.3
40	7.6	3.8
45	8.6	4.3
50	9.5	4.8
55	10.5	5.2
60	11.4	5.7
65	12.4	6.2
70	13.3	6.7
75	14.3	7.1



製造・販売

日本ロシュ株式会社
東京都港区芝2-6-1

®登録商標

350010401A

原発性乳癌に対する 5-FU/エピルビシン/
シクロフォスファミドに引き続くパクリタ
キセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用
による術前化学療法第Ⅱ相試験
附随研究
「DNA アレイによる原発性乳癌の
術前化学療法における抗癌剤感受性
決定遺伝子の検索」

研究代表者

藤原康弘

国立がんセンター中央病院 内科

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511

FAX : 03-3542-3815

E-mail : yfujiwar@nml.go.jp

試験計画書第 1 案作成

平成 14 年 8 月 7 日

試験計画書第 2 案作成

平成 14 年 10 月 17 日

国立がんセンターIRB 承認

平成 14 年 11 月 27 日

目次

1. 研究の意義.....	3
2. 研究の目的.....	4
3. 提供者の選択.....	4
4. 研究方法.....	4
5. 予想される結果および危険.....	7
6. 提供者によるインフォームドコンセント.....	8
7. 検体等の保存および廃棄.....	8
8. 個人識別情報の管理と匿名化の方法.....	8
9. 説明・同意文書.....	9
10. 遺伝情報の開示に関する考え方.....	9
11. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制.....	9
12. 本研究の grant support について.....	9
13. 研究結果の発表.....	10
14. 研究組織および研究責任者.....	10
15. 参考文献.....	11

添付 説明同意文書

添付 Custom ATLAS array 遺伝子一覧

1. 研究の意義

臨床試験により得られたエビデンスでは、原発性乳癌に対する初期治療として、大多数の患者群には何らかの術後補助化学療法が推奨されている^{1,2}。一方で、既存の予後分類による術後補助化学療法の選択法では、補助化学療法を施行しなくても長期生存が期待できる、多くの患者に対して over-treatment が施されていることになる³。長期生存に伴い、術後化学療法の晩期毒性（二次癌、不妊、認知障害、易疲労感など）が問題となってきており、抗癌剤感受性に基づいた tailored chemotherapy の開発は、急務であるといえる。

原発性乳癌に対する術前化学療法は大規模な臨床試験において術後化学療法と同等の再発抑制効果があることが証明されている^{4,5}。術前化学療法により病理学的完全寛解 (pathological complete response, 以下 pCR) を得られた患者群は予後良好とされ、本試験を含め pCR 率の向上を目指したレジメンの開発が世界的に行われている。術前化学療法は *in vivo* で薬剤感受性を検討する系として最適であるが、今のところ pCR を的確に予測する因子またはその組み合わせは知られてない。pCR を前もって正確に予測することができれば、手術など侵襲的で乳房の整容性を損なう治療法を回避できる可能性がある。

cDNA array は、検体より抽出した RNA の蛍光あるいは RI 標識した cDNA を、array 上に配置させた target DNA と hybridization させることにより、検体と target との DNA の発現量の差から、数百-数万個の遺伝子の発現パターンを一度に包括的に解析することを可能にした新しい技術である。近年の欧米からの報告では、乳癌原発巣における遺伝子発現プロファイルが予後予測に有用である可能性が示唆された^{6,7}。cDNA array を用いた *in vivo* の抗癌剤の効果予測に関しては、食道癌の術前化学療法においてその有用性が示唆されている⁸が、乳癌領域では術前・術後薬物療法の効果予測に関する cDNA array の有用性についての報告はまだない。

また、最近では薬物代謝に関わる遺伝子の発現を解析し、その発現の程度により薬剤の投与量を調整し、有害事象を軽減することも試みられている⁹。

以上より、cDNA array により、治療効果と有害事象の発現の程度に関わる複数の遺伝子を検索することにより、将来、個別の症例に応じた有効性がより高く、より有害事象の程度が軽度な治療を選択することが可能となることが予想される。

本研究は、国立がんセンター中央病院 乳腺グループの院内研究である原発乳癌の術前化学療法における原発性乳癌に対する 5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週1回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第II相試験(平成14年8月21日 国立がんセンター倫理審査委員会へ承認審査提出中)の附随研究である。術前化学療法として一定のプロトコール治療が行われた患者より、化学療法前後に採取した腫瘍組織について、薬剤感受性・耐性に関与すると考えられる custom cDNA filter array による解析を行い、病理学的抗腫瘍効果や有害事象等との対

比を行うことにより、原発性乳癌の初期治療の個別化、最適化を目指す探索的研究である。

なお、本研究は RNA を用いて遺伝子発現を解析するため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理的指針¹⁰の適応範囲外であり、本指針には準拠していない。

2. 研究の目的

本研究では以下の項目について検討する。

- a. cDNA filter array を用いた乳癌術前化学療法の pCR 予測因子となりうる遺伝子発現プロファイルの検索。
- b. DNA 発現プロファイルと既知の予後・予測因子との相関
検討する予後・予測因子（当院ではルーチン検査として病理組織学的評価を行っている）： 組織学的異型度、核異型度、mitotic index、estrogen receptor, progesterone receptor, HER2-neu, p53, Ki67 など
- c. 化学療法前後における DNA 発現プロファイルの変化による薬力学的評価 (Herceptin を含む)
- d. DNA 発現プロファイルと薬物有害事象の発現との相関

3. 提供者の選択

対象は 5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第 II 相試験に参加する患者のうち、本研究に参加することへのインフォームドコンセントを取得し得た患者とする。

4. 研究方法

1) 研究期間・集積症例数

2002 年 10 月より 1 年間

(予定症例数 35~40 例)

本研究は 5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第 II 相試験の付随研究であり、その第 II 相試験では 1 年間に 50 例の症例を集積する予定である。本研究は、探索的なものであり、適切な集積予定症例数の算出は困難であるが、本研究への参加同意が得られる割合は 70~80%と推測されるので、本研究では 1 年間に 35~40 例の症例を集積することが可能と推測される。